

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013531 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4725,
31/4412, 31/4439, 31/5377, C07D 401/12, 417/12, 413/12,
211/76, A61P 7/02

BARNES, Christopher [GB/DE]; Allee Strasse 21,
65812 Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07798

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juli 2002 (12.07.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 060.2 8. August 2001 (08.08.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Königsberger Str. 17A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse
74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). TSAKLAKIDIS,
Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim
(DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogen-
weg 1, 64673 Zwingenberg (DE). GLEITZ, Johannes
[DE/DE]; Liebigstrasse 21, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHENYL DERIVATIVES AS FACTOR XA INHIBITORS

(54) Bezeichnung: PHENYLDERIVATE ALS FAKTOR XA INHIBITOREN

(57) Abstract: Novel compounds of formula (I), wherein D, W, X, Y, T and R¹ have the meaning as cited in Claim 1, are inhibitors of
coagulation factor Xa and can be used in the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and in the treatment of tumours.

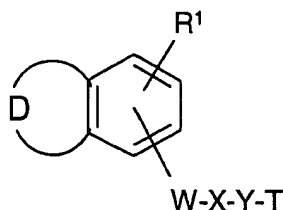
(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin D, W, X, Y, T und R¹ die in Patentanspruch 1 angegebene Be-
deutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen
Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 03/013531 A1

PHENYLDERIVATE ALS FAKTOR XA INHIBITOREN

Phenylderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



10 worin

D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe ersetzt sein kann,

25 R^1 H, Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Het}$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Cycloalkyl}$,

R^2 H, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Het}$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Cycloalkyl}$,

R^3 H oder A,

W $-\text{C}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2$, $-\text{OC}(\text{R}^2)_2$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^2)_2$,

30 X CONR^2 , $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Het}$,

35

$-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

5

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

10

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

15

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar, $-[C(R^3)_2]_n$ -Het¹, $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

20

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

25

Hal F, Cl, Br oder I,

30

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, 10 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin 15 der Blutgerinnungskaskade sein.

- Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 20 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 25 96/40679 beschrieben.

- Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, 30 oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

- Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von 35 Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine

Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

5 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

15 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

20 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

25 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

30 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

35 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa

beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T. Taniguchi und N.R. Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

10 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine
15 Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur
20 Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem
25 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

30 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

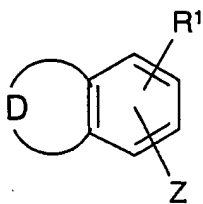
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

35 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
worin W $-OC(R^2)_2-$ oder $-NR^2C(R^2)_2-$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



II

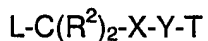
worin

Z OH oder NHR^2 bedeutet

und R^1 , R^2 und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe
vorliegt, diese geschützt ist,

mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

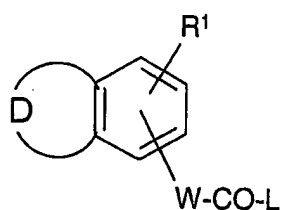
L Cl, Br oder I bedeutet und R^2 , X, Y und T die in Anspruch 1
angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
worin X $CONR^2$ oder $CONR^2C(R^3)_2$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV



IV

5 worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell

10 abgewandelte OH-Gruppe bedeutet bedeutet

und R¹, W und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe
vorliegt, diese geschützt ist,

15 mit einer Verbindung der Formel V

Z'-Y-T

V

worin

20 Z' NHR² oder NHR²C(R³)₂ bedeutet

und R², Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

25 und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen
(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren
sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der
Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen
an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen
Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
35 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

5 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

15 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

20 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter Y, T, W, R¹, R² die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

D bedeutet vorzugsweise -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-,
25 -O-CH=CH-, -N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,
-NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-, -NH-CO-NH-,
-O-NH-CO-, -NH-O-CO-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-,
-N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-, -N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-,
-NH-CO-CH=CH-, -NH-CH=CH-CO-, -NH-CO-CH₂-CH₂-,
30 -NH-CH₂-CH₂-CO-, -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-, -NH-CO-NH-CO-,
-NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=N-, -O-CH₂-O-, ferner
-CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -O-CH₂CH₂-O-,
-CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-, -O-CO-NH-CH₂- oder -O-CO-NH-CO-,
weiterhin -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄-.

35

D bedeutet besonders bevorzugt $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ oder
 $-\text{N}^+-\text{S}^+=\text{N}-$.

5 D kann ein- zwei- oder dreifach substituiert sein, vorzugsweise durch Hal,
 A, OR^2 oder $\text{N}(\text{R}^2)_2$, auftreten kann, und/oder es kann auch eine CH_2 -
 Gruppe der Alkylenkette durch eine $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe ersetzt sein. Ganz
 besonders bevorzugt ist eine einfach-Substitution durch A oder NH_2 .

10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4,
 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin
 Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner
 auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,
 15 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-
 propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter
 bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl,
 20 tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-
 Trifluorethyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
 Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

25 Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen,
 Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

$-\text{COA}$ (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl,
 Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

30 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

R^1 bedeutet vorzugsweise H.

W bedeutet vorzugsweise $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$, $-\text{OC}(\text{R}^2)_2-$ oder
 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^2)_2-$,

worin R^2 H, A' oder Phenyl,

35 und A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

X bedeutet vorzugsweise CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂, ganz besonders bevorzugt CONH.

Y bedeutet vorzugsweise Alkylen oder Ar-diyl, besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen oder unsubstituiertes oder einfach durch A oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl. Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl oder Propyl substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-

Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxaziny, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperaziny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinoly, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinoly, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxaziny, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

T bedeutet besonders bevorzugt z.B. 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-

oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl.

5 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

10 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene
15 Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-
20 und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei
jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und
wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache
Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin
befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, OR² oder N(R²)₂,
25 auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe
der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein
kann,
bedeutet;

30

in Ib D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-
35 und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei
jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und

wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache
 Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin
 befindlichen Stickstoffes durch A oder NH₂, auftreten kann,
 und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette
 durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,

bedeutet;

in lc D -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-, -O-CH=CH-,
 -N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,
 -NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-,
 -NH-CO-NH-, -O-NH-CO-, -NH-O-CO-, -N=CH-CH=CH-,
 -CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-,
 -N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-,
 -NH-CH=CH-CO-, -NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-,
 -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-, -NH-CO-NH-CO-,
 -NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=N-, -O-CH₂-O-,
 -CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-,
 -O-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-, -O-CO-
 NH-CH₂-, -O-CO-NH-CO-, -(CH₂)₃-, -CO-(CH₂)₂-,
 -(CH₂)₄- oder -CO-(CH₂)₃-

bedeutet;

in ld R¹ H bedeutet;

in le W -C(R^{2'})₂-, -[C(R^{2'})₂]₂-, -OC(R^{2'})₂- oder -NR^{2'}C(R^{2'})₂-,

R^{2'} H, A' oder Phenyl,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

bedeuten;

in lf X CONH

bedeutet;

- in Ig Y Alkylen, Ar-diyl oder Het-diyl
bedeutet;
- 5 in Ih Y Methylen, Ethylen, Propylen oder unsubstituiertes oder
einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen
oder Pyridin-diyl,
bedeutet;
- 10 in Ii Y unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl,
Cl, F oder Trifluormethyl substituiertes 1,3- oder 1,4-
Phenylen,
bedeutet;
- 15 in Ij T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder
ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-
Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff,
OH oder OA substituiert sein kann
20 bedeutet;
- in Ik T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
25 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-
yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl,
30 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl oder 2-Methoxy-6-
oxo-piperazin-1-yl
bedeutet;
- 35 in Il D -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-, -O-CH=CH-,
-N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,

-NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-,
 -NH-CO-NH-, -O-NH-CO-, -NH-O-CO-, -N=CH-CH=CH-,
 -CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-,
 -N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-,
 -NH-CH=CH-CO-, -NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-,
 -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-, -NH-CO-NH-CO-,
 -NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=N-, -O-CH₂-O-,
 -CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-,
 -O-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-,
 -O-CO-NH-CH₂-, -O-CO-NH-CO-, -(CH₂)₃-, -CO-(CH₂)₂-,
 -(CH₂)₄-, -CO-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-CO- oder -(CH₂)₃-CO-
 und wobei zusätzlich eine ein- oder zweifache Substitution
 der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen
 Stickstoffes durch A oder NH₂, auftreten kann,

R¹ H,

W -C(R²)₂-, -[C(R²)₂]₂-, -OC(R²)₂- oder -NR²C(R²)₂-,

R² H, A' oder Phenyl,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X CONH,

Y unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl,
 Cl, F oder Trifluormethyl substituiertes 1,3- oder 1,4-
 Phenylen,

T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
 pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
 oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-
 yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl,
 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl oder 2-Methoxy-6-
 oxo-piperazin-1-yl

bedeuten,

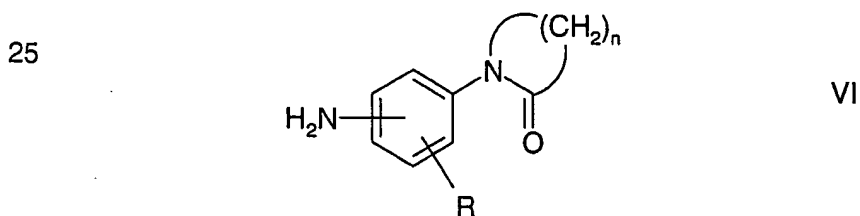
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

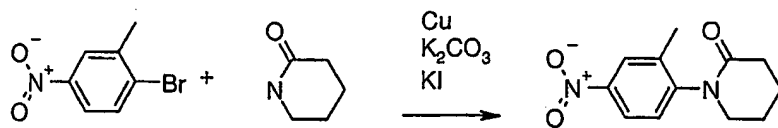
Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.



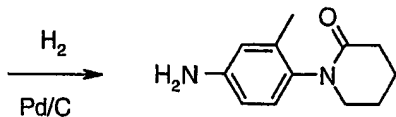
30

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:

35

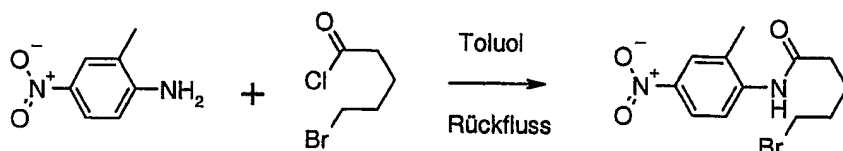


5

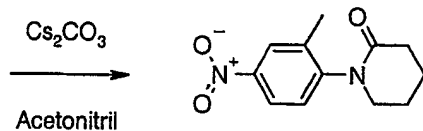


Alternativsynthese:

10



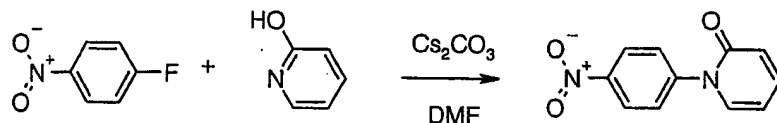
15



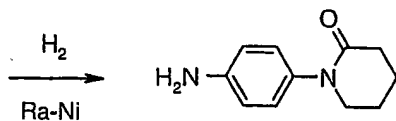
20

Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:

25



30



Gegenstand der Erfindung sind daher auch Verbindungen der Formel VI sowie deren Salze.

35

Eine Base der Formel VI kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-

valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, 5 Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, 10 Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

15 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

20 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin 25 oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

30 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, 35 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-

5 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10 Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

15 In den Verbindungen der Formel IV bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

20 Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

25 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder 30 eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel IV.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

35 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa

-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

5 Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

10 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise
15 solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

20 Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

25 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

30 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl-
35 oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im

5 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-
cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen
sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem
Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind
Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl
wie Benzoyl oder Toluyll; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie
10 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC
(tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ
("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie
Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ,
Fmoc, Benzyl und Acetyl.

15 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des
20 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind
25 Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

30 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder
35 Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer

erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether

- 5 wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbon-
säuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- 10 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.
- 15 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.
- 20 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
- 25 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,
- 30 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-
- 35

Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

10

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

15

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

20

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

25

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder

30

35

alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/
Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen
der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-
stellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere
auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder
Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren
10 weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
15 allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veteri-
närmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder
anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
20 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbin-
dungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-
alkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,
Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.
Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,
25 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-
wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugs-
weise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen
oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder
oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch
30 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von
Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen
können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,
Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur
Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-,
35 Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein
oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-
embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt,
5 Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose
nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen
und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugs-
weise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere
10 zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche
Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körperge-
wicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den
verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der
15 eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allge-
meinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabrei-
chungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit,
Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher
die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten
Packungen von

- 30 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder
ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

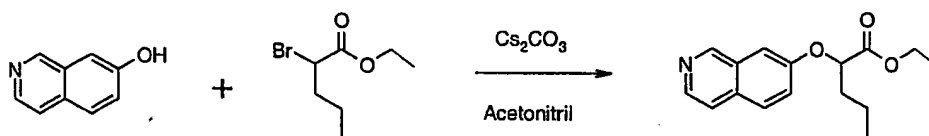
Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

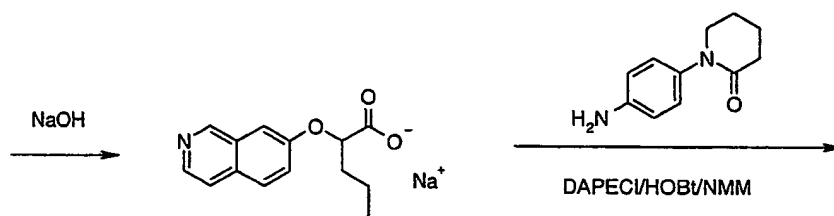
Beispiel 1

2-(1-Amino-isoquinolin-7-yloxy)-pentansäure-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid ("AA"):

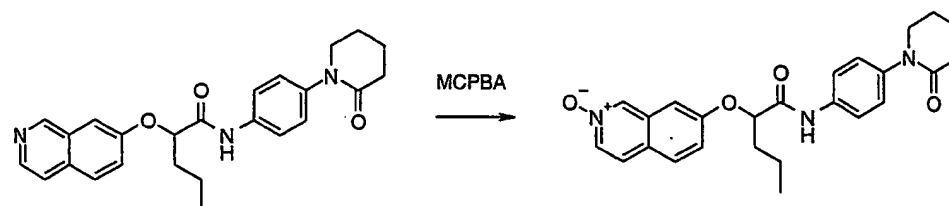
5



10

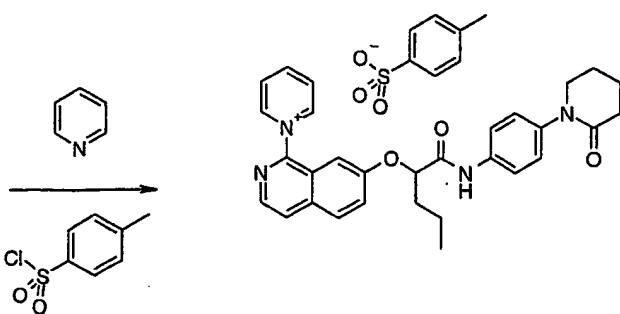


15



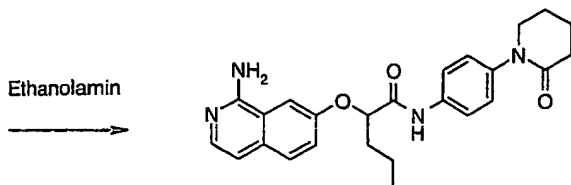
20

25



30

35



Eine Lösung von 3.00 g (20.7 mmol) 7-Hydroxyisochinolin und 4.33 g (20.7 mmol) 2-Brompentansäure-ethylester in 30 ml Acetonitril wird mit 6.70 g (20.6 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-ethylester als farbloser Feststoff; ESI 274.

Eine Lösung von 5.20 g (19.0 mmol) 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-ethylester in 50 ml Methanol wird mit 10 ml Wasser und 840 mg (21.0 mmol) Natriumhydroxid versetzt und 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert: 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure Natriumsalz als farbloser Feststoff; ESI 246.

Eine Lösung von 940 mg (3.52 mmol) 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure Natriumsalz, 670 mg (3.52 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on, 670 mg (3.52 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 480 mg (3.56 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 2 ml DMF wird mit 390 ml (3.55 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert: 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid als farbloser Feststoff; ESI 418.

Eine Lösung von 600 mg (1.44 mmol) 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid in 5 ml Aceton wird mit 464 mg (2.69 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird eingedampft: 2-(2-Oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-oxo-

piperidin-1-yl)-phenyl]-amid als farbloser Feststoff; ESI 434.

5 Eine Lösung von 270 mg (0.435 mmol) 2-(2-Oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid in 2 ml Pyridin wird mit 137 mg (0.40 mmol) 4-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert: 1-(7-{1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-butoxy}-isochinolin-1-yl)-pyridinium Toluol-4-sulfonat als rötlicher Feststoff.

10 Das so erhaltene rohe 1-(7-{1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-butoxy}-isochinolin-1-yl)-pyridinium Toluol-4-sulfonat wird in 4 ml Ethanolamin gelöst und 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule chromatographiert: 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid ("AA") als farbloser Feststoff; ESI 433.

20 Analog erhält man

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid ("AB"), ESI 467;

25 2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 452;

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid, ESI 418;

30 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 391;

2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 376;

35 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amid, ESI 418;

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amid, ESI 432;

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*N*-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amid, ESI 446;

2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-acetamid, ESI 390;

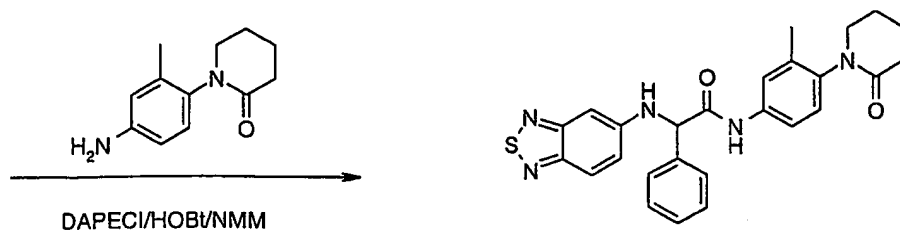
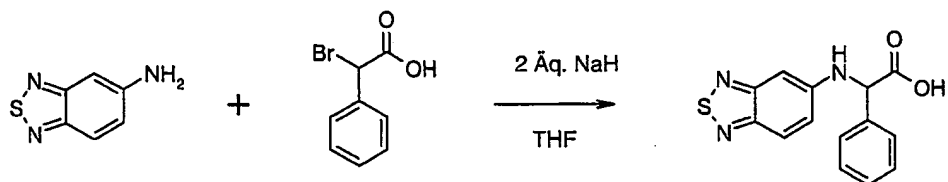
2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, ESI 484;

2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid, ESI 415.

Beispiel 2

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid:

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-(1,3-Benzodioxol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Indol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(2-Methyl-benzimidazol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Benzothiazol-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(1*H*-Indazol-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(1*H*-Indazol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Chinoxalin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid.

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AA"	3.5 x 10 ⁻⁷	2.2 x 10 ⁻⁷
"AB"	3.5 x 10 ⁻⁷	2.0 x 10 ⁻⁷

Beispiel 3

Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:

5

Ein Gemisch von 5.00 g (23.1 mmol) 2-Brom-5-nitrotoluol, 2.28 g (23.0 mmol) 2-Piperidon, 2.56 g (40 mmol) fein gepulvertes Kupfer, 4.98 g (36.0 mmol) Kaliumcarbonat und 5.98 g (36 mmol) Kaliumiodid) wird 48 Stunden auf 140° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und erneut filtriert. Das Filtrat wird getrocknet und eingedampft: 1-(4-Nitro-2-methylphenyl)-piperidin-2-on als gelblicher Feststoff; ESI 235.

15

Eine Lösung von 4.00 g (17.1 mmol) 1-(4-Nitro-2-methylphenyl)-piperidin-2-on in 150 ml Methanol wird mit 800 mg wasserfeuchtem Palladium auf Aktivkohle versetzt und 22 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on als farbloser Feststoff; ESI 205.

20

Beispiel 4

25

Analog Beispiel 1 erhält man die nachstehenden Verbindungen

30

(S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 449;

(S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 463;

35

(S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 449;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 435;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-2*H*-pyridazin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-3*H*-thiazol-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 461;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 447;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, Hydrochlorid, ESI 405;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-pentansäureamid, ESI 527;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
propionamid, Hydrochlorid, ESI 405;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
buttersäureamid, Hydrochlorid, ESI 419;

5 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-
yl)-phenyl]-buttersäureamid, Hydrochlorid, ESI 419;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 433;

10 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-
hexansäureamid, Hydrochlorid, ESI 433;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-
yl)-phenyl]-hexansäureamid, Hydrochlorid, ESI 461;

15 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-
phenyl]-buttersäureamid, Hydrochlorid, ESI 415;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-
phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 429;

20 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-
phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 453;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-
yl)-phenyl]-buttersäureamid, Hydrochlorid, ESI 433;

25 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
hexansäureamid, Hydrochlorid, ESI 447;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
4-methylpentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 447;

30 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-
yl)-phenyl]-4-methylpentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 461;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-
phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 443;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
2-(2-fluorphenyl)-acetamid, Hydrochlorid, ESI 485;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorophenyl)-acetamid, Hydrochlorid, ESI 499;

(*R*)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 443;

5 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4,4-dimethyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 457;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorophenyl)-acetamid, Hydrochlorid, ESI 481;

10 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid, Hydrochlorid, ESI 421;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid, Hydrochlorid, ESI 435;

15 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 449;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 477;

20 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-fluorophenyl)-acetamid, Hydrochlorid, ESI 487;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 463;

25 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorophenyl)-acetamid, Hydrochlorid, ESI 505;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-buttersäureamid, ESI 449;

30 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[2-fluor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid, ESI 447;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[2-methyl-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, ESI 457;

35 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid, ESI 463;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 449;

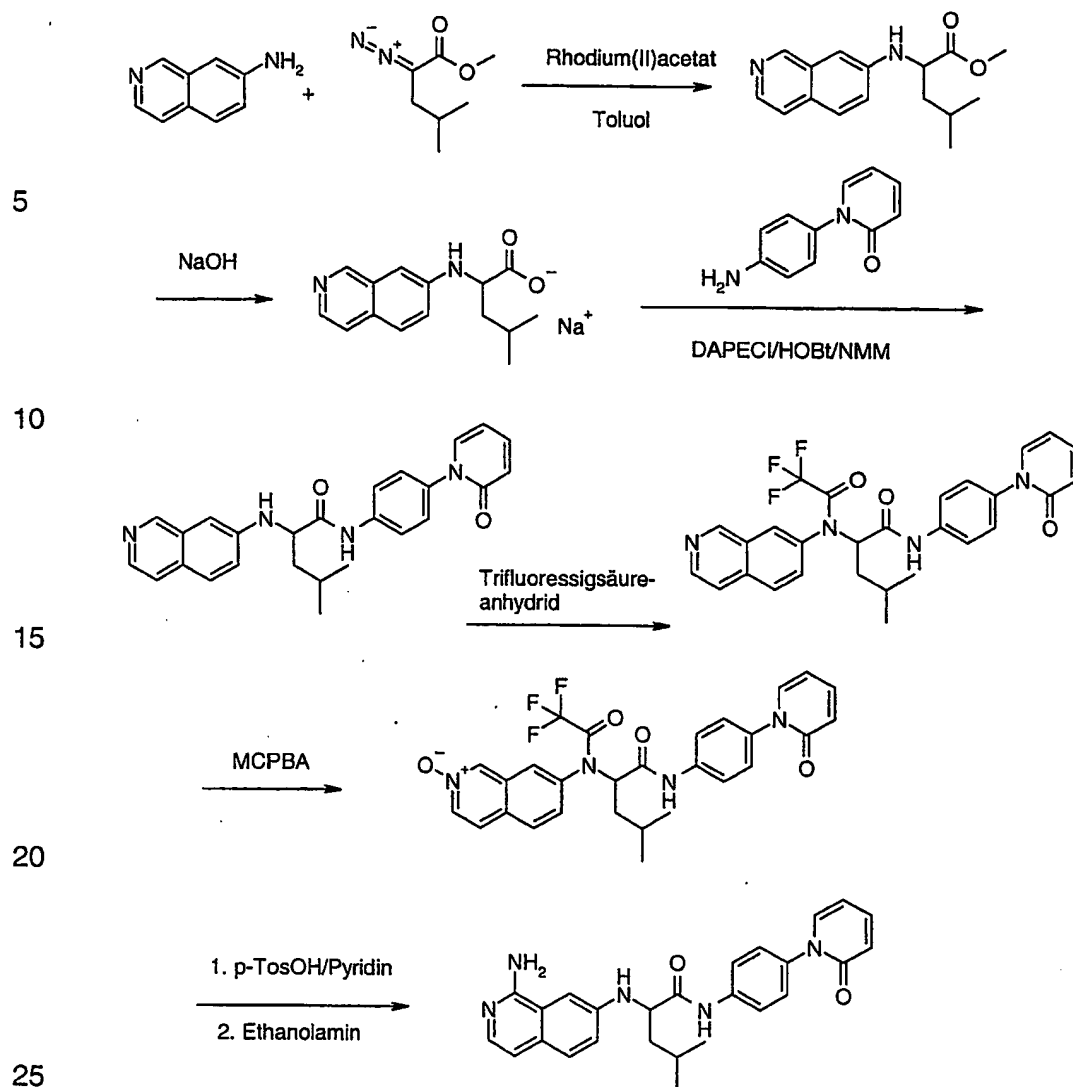
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 517;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 503.

Beispiel 5

2-(1-Amino-isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 442

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



1. Stufe:

Eine Lösung von 5.19 g (36.0 mmol) 7-Aminoisoquinolin und 5.47 g (35.0 mmol) 2-Diazo-4-methylpentansäuremethylester in 200 ml Toluol wird mit 800 mg Rhodium(II)acetat (dimer) versetzt und 12 Stunden auf 80° C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 2-(Isochinolin-7-ylamino)-4-methyl-pentansäuremethylester als gelblicher Feststoff; ESI 273.

3. Stufe:

Eine Lösung von 200 mg (469 μ mol) 2-(Isochinolin-7-ylamino)-4-methyl-pentansäure-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid in 5 ml Dichlormethan wird mit 1 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird eingedampft: 2-[Isochinolin-7-yl-trifluoracetyl-amino]-4-methylpentansäure-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid als farbloser Feststoff; ESI 523.

Die anderen Stufen werden analog Beispiel 1 oder nach allgemeinen bekannten Vorschriften hergestellt.

Analog erhält man die nachstehende Verbindung

(S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 448.

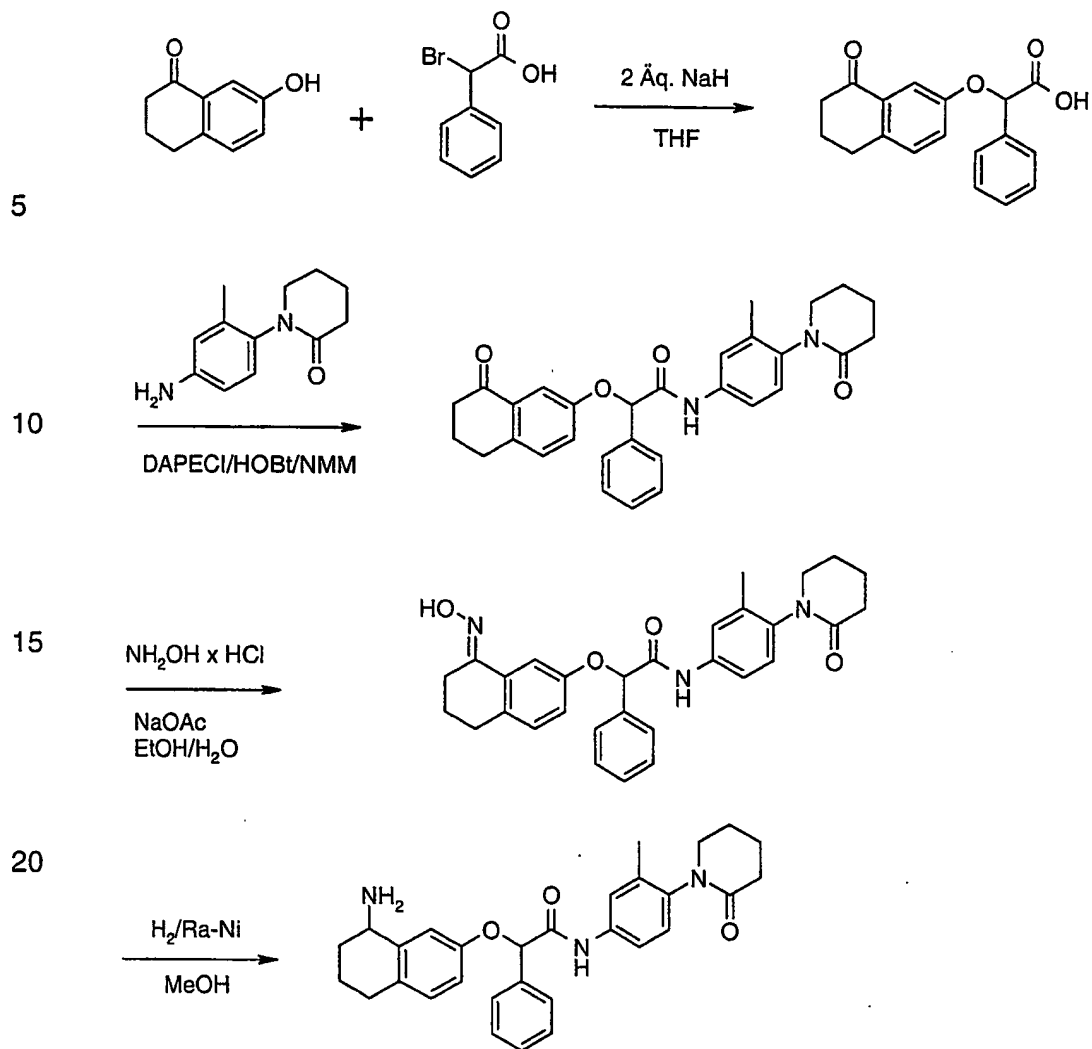
Beispiel 6

2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid

und

2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 484

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



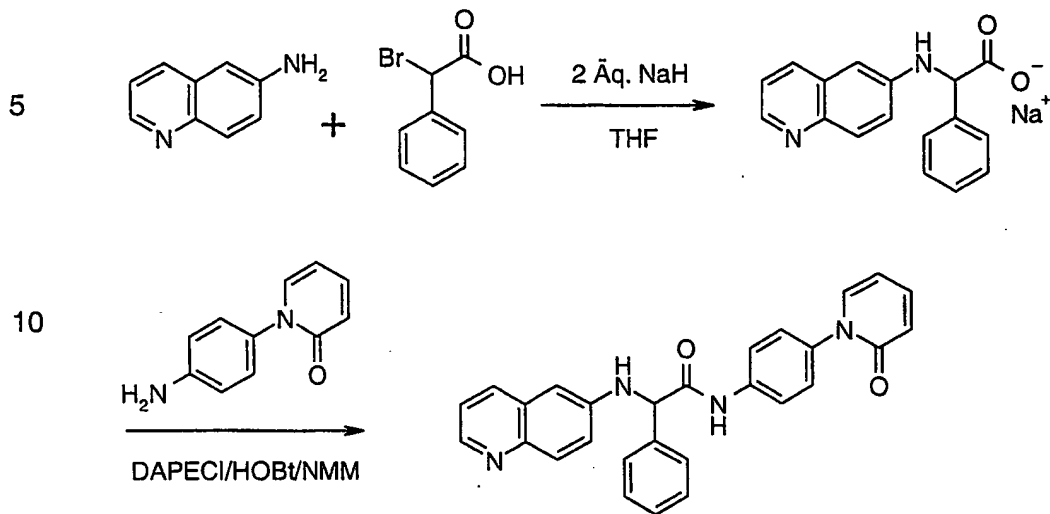
Analog erhält man

30 2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yloxy)-N-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, ESI 501.

Beispiel 7

35 2-(Chinolin-6-ylamino)-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 447

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



Analog erhält man

20 2-(Chinolin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-
acetamid, ESI 451;

2-(Chinolin-6-ylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
2-phenyl-acetamid, ESI 465;

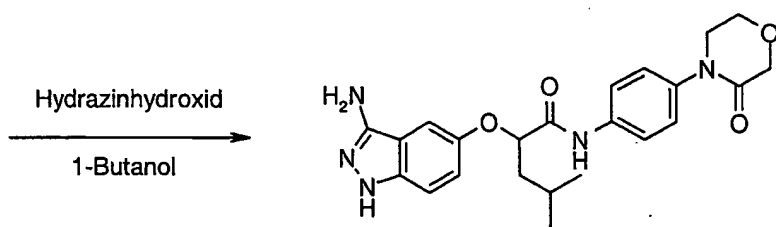
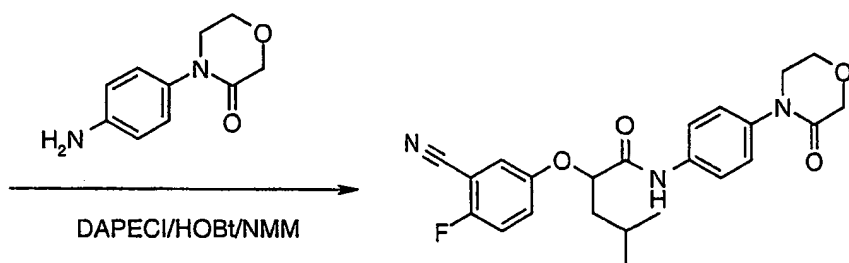
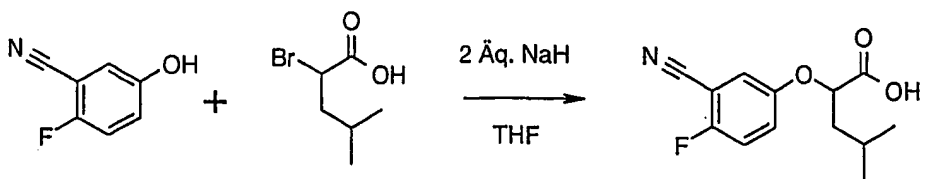
25 2-(Isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-
methyl-pentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 427.

Beispiel 8

30 2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-
4-methyl-pentansäureamid

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema

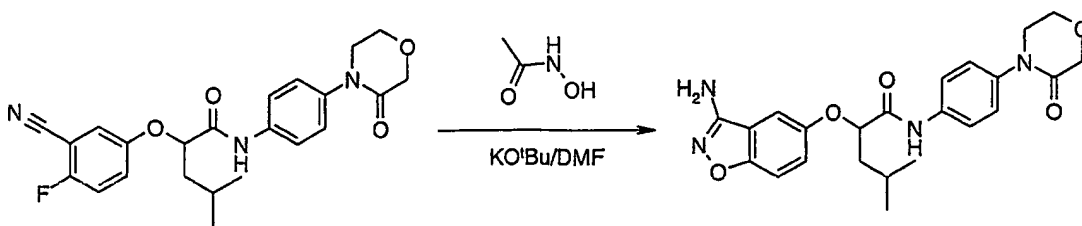
35



Beispiel 9

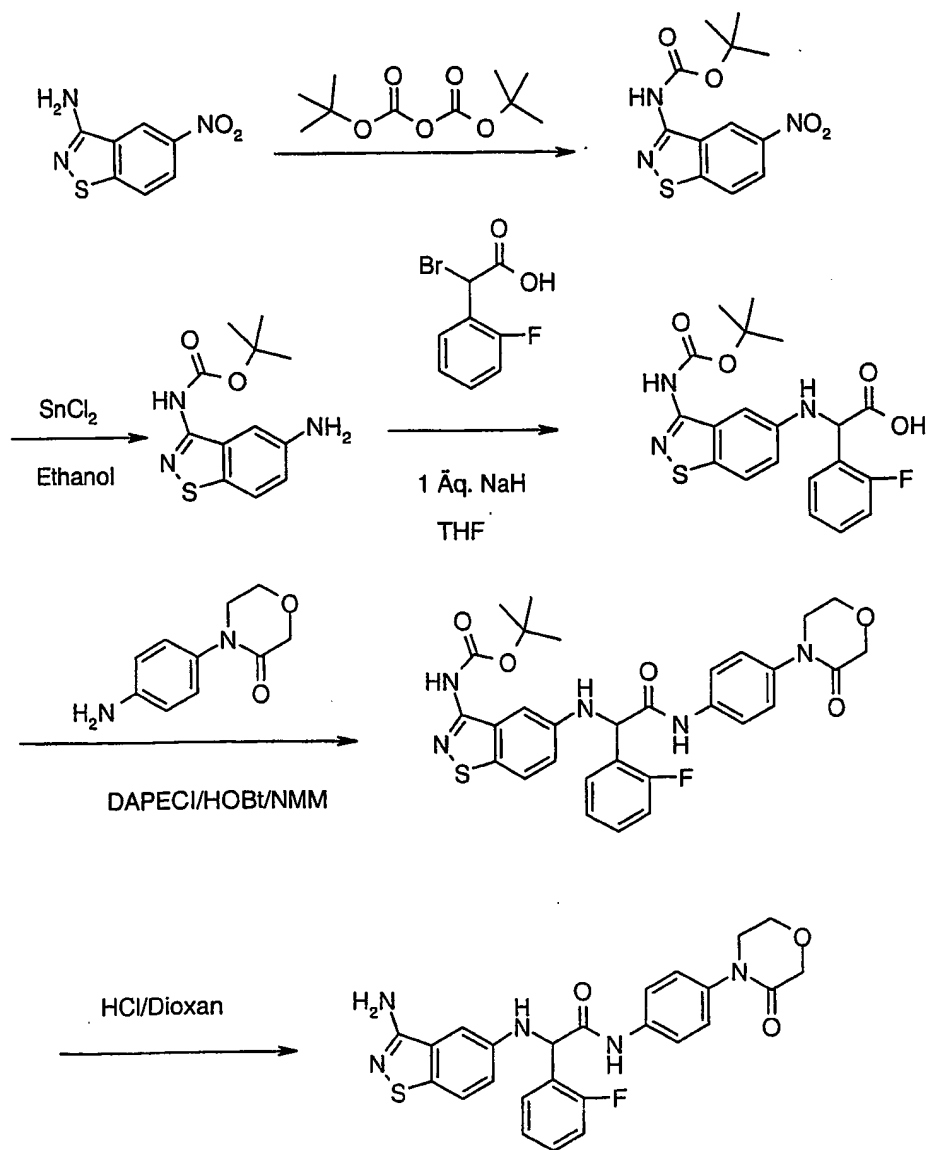
25 **2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid**

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



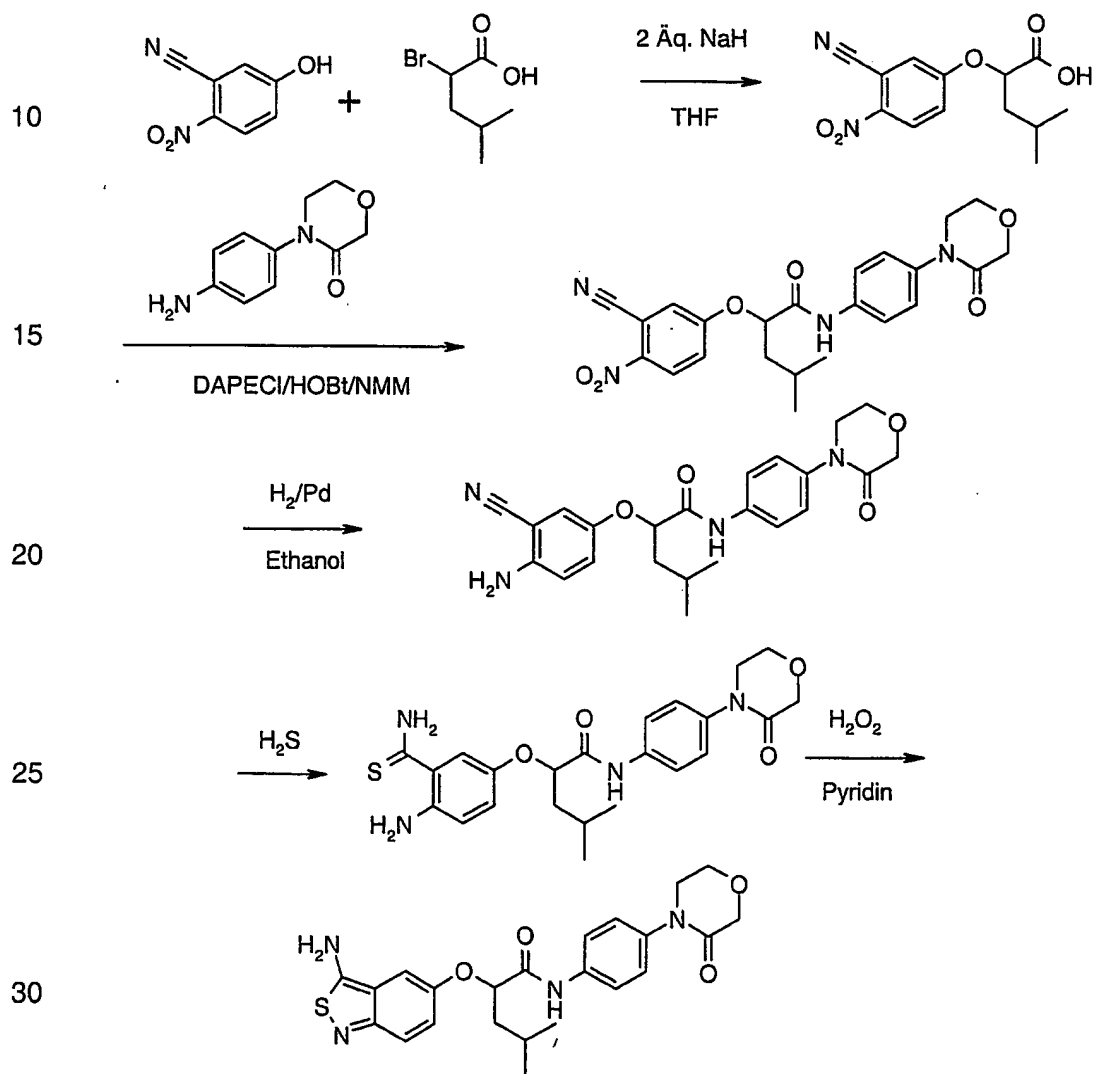
Beispiel 10**2-(3-Amino-benzo[d]isothiazol-5-ylamino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid**

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



Beispiel 11**2-(3-Amino-benzo[c]isothiazol-5-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid**

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema



Analog erhält man

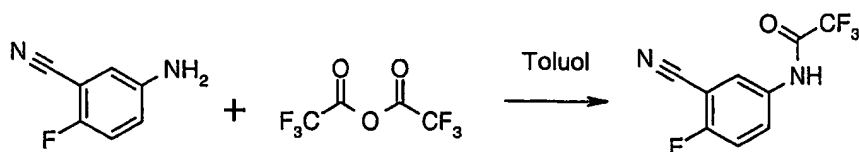
2-(3-Amino-benzo[d]isothiazol-5-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid.

Beispiel 12**2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-ylamino)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid**

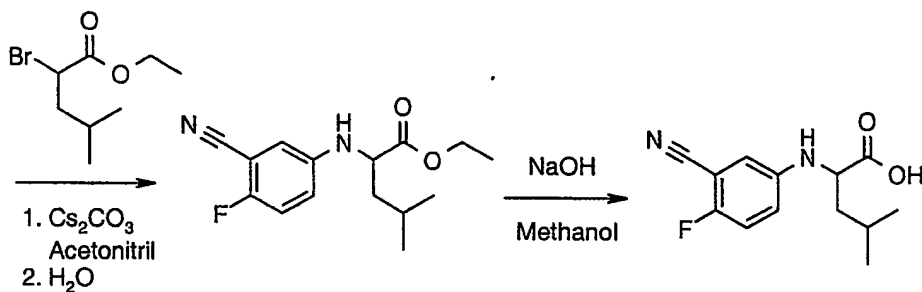
5

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema

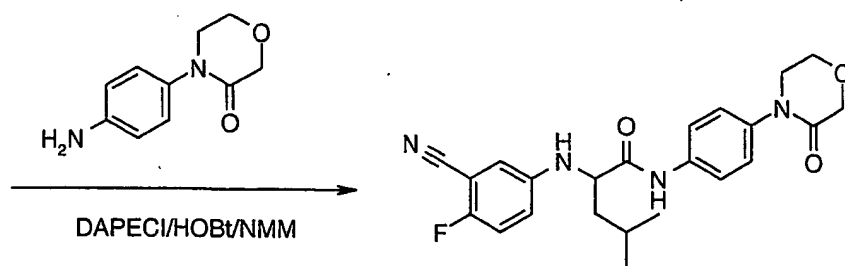
10



15

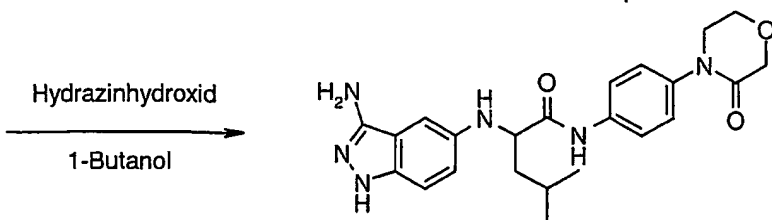


20



25

30



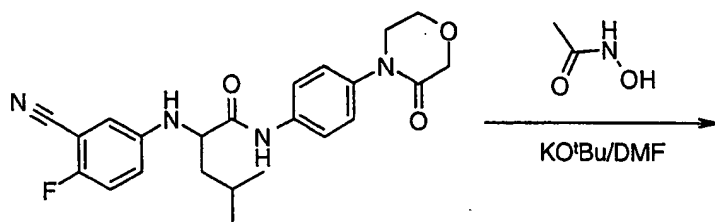
35

Beispiel 13**2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ylamino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid**

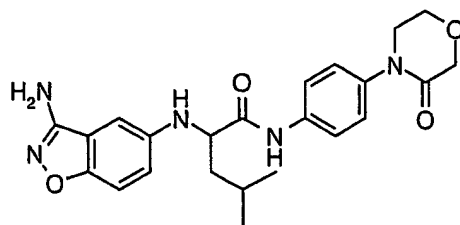
5

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Reaktionsschema

10



15



20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g
20 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

- Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
35 enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

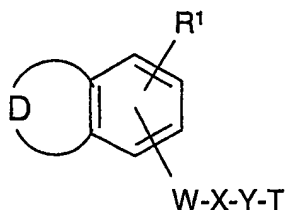
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O -Gruppe ersetzt sein kann,

R^1 H, Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$,

R^2 H, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$,

R^3 H oder A,

W $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{]}_2-$, $-\text{OC}(\text{R}^2)_2-$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^2)_2-$,

X CONR^2 , $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist

und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 ,
 $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA ,
 $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$
 substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA ,
 $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$
 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Ar}$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Het}^1$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN ,
 COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$,
 COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ substituiert sein kann,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-
 Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch
 Carbonylsauerstoff, Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 ,
 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 ,
 SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

10

D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, OR^2 oder $N(R^2)_2$, auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine $C=O$ -Gruppe ersetzt sein kann,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

25

D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A oder NH_2 , auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine $C=O$ -Gruppe ersetzt sein kann,

30

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

D $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{S}-$,
 10 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$,
 15 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{N}^+-\text{S}^+=\text{N}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
 20 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_4-$ oder $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$

bedeutet,

und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A oder NH_2 , auftreten kann,

25

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

R^1 H bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,
worin

W $-C(R^{2'})_2$ -, $-[C(R^{2'})_2]_2$ -, $-OC(R^{2'})_2$ - oder $-NR^{2'}C(R^{2'})_2$ -,

R^{2'} H, A' oder Phenyl,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,
worin

X CONH bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,
worin

Y Alkylen, Ar-diyl oder Het-diyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,
worin

Y Methylen, Ethylen, Propylen oder unsubstituiertes oder
einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen
oder Pyridin-diyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,
worin
Y unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl,
F oder Trifluormethyl substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen
bedeutet,
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 15 11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,
worin
T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten
Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein-
oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA
20 substituiert sein kann
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
25 Verhältnissen.
- 30 12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,
worin
T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-
1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl,
2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-
2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl),
35 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-
on-2-yl oder 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin

10 D $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{S}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
15 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{N}^+-\text{S}^+=-\text{N}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$,
20 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$,
 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-$
und wobei zusätzlich eine ein- oder zweifache Substitution
25 der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen
Stickstoffes durch A oder NH_2 , auftreten kann,

R¹ H,

W $-\text{C}(\text{R}^{2'})_2-$, $-\text{[C}(\text{R}^{2'})_2\text{]}_2-$, $-\text{OC}(\text{R}^{2'})_2-$ oder $-\text{NR}^{2'}\text{C}(\text{R}^{2'})_2-$,

R^{2'} H, A' oder Phenyl,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X CONH,

Y unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl, F oder Trifluormethyl substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,

35 T 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-

piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl,
2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-
2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl),
2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-
on-2-yl oder 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

14. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

2-(Isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-
phenyl-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-
phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-
phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-
yl)-phenyl]-amid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-
phenyl]-acetamid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-
acetamid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-N-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-
yl)-3-methyl-phenyl]-amid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-
yl)-3-methyl-phenyl]-amid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-N-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-
3-methyl-phenyl]-amid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-acetamid,

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(1,3-Benzodioxol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Indol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(2-Methyl-benzimidazol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Benzothiazol-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(1*H*-Indazol-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(1*H*-Indazol-5-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Chinoxalin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(Isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

(*S*)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

(S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

(S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(3-oxo-2*H*-pyridazin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-3*H*-thiazol-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-hexansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-hexansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-hexansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methylpentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methylpentansäureamid, Hydrochlorid, ESI 461;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(*R*)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4,4-dimethyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[2-fluor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[2-methyl-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-pentansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

(*S*)-2-(1-Amino-isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(Chinolin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Chinolin-6-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Chinolin-6-ylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-(Isochinolin-7-ylamino)-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yloxy)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(3-Amino-benzo[d]isothiazol-5-ylamino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(3-Amino-benzo[c]isothiazol-5-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(3-Amino-benzo[d]isothiazol-5-yloxy)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-ylamino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

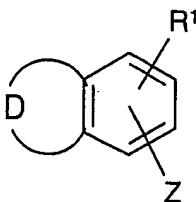
2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ylamino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-pentansäureamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin W $-OC(R^2)_2-$ oder $-NR^2C(R^2)_2-$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



II

worin

Z OH oder NHR^2 bedeutet

und R^1 , R^2 und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

L Cl, Br oder I bedeutet und R^2 , X, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

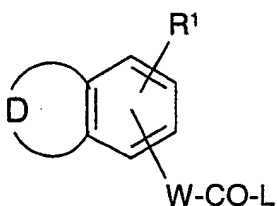
umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

worin X CONR^2 oder $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet

und R^1 , W und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

mit einer Verbindung der Formel V

$Z'-Y-T$

V

worin

Z' NHR^2 oder $NHR^2C(R^3)_2$ bedeutet

und R^2 , Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet, und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

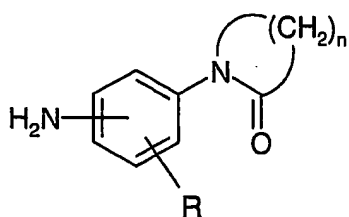
16. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
17. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
18. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
19. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
20. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen

Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose,
Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach
Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren,
Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

21. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 und/oder ihrer
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren
Arzneimittelwirkstoffs.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 14 und/oder ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,
Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder
Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

23. Zwischenverbindungen der Formel VI

5



VI

10

worin

R H oder Methyl,
 n 3, 4 oder 5 bedeuten,

15

sowie deren Salze.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4725 A61K31/4412 A61K31/4439 A61K31/5377 C07D401/12
C07D417/12 C07D413/12 C07D211/76 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) page 31, line 3 -page 34 ---	1-22
A	WO 00 71508 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application claims; example 41 ---	1-22
A	WO 00 71511 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application claims; tables 10-16 ---	1-22
X	DE 28 15 820 A (CIBA-GEIGY A.-G., SWITZ.) 26 October 1978 (1978-10-26) page 33 -page 44; table I ---	23
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2002

Date of mailing of the international search report

31/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07798

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 279 880 A (STRALEY, JAMES M. ET AL) 18 October 1966 (1966-10-18) examples	23
X	DESAUBRY, LAURENT ET AL: "Synthesis of a conformationally constrained analog of BW A78U, an anticonvulsant adenine derivative" TETRAHEDRON LETTERS (1995), 36(24), 4249-52, XP004027961 siehe Verbindung 13 page 4251	23
E	WO 02 057236 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 25 July 2002 (2002-07-25) the whole document	1-23

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 02/07798

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0071510	A	30-11-2000	AU 5041300 A	12-12-2000
			AU 5283800 A	12-12-2000
			AU 5723500 A	12-12-2000
			EP 1185508 A2	13-03-2002
			EP 1183235 A2	06-03-2002
			EP 1185509 A2	13-03-2002
			WO 0071510 A2	30-11-2000
			WO 0071511 A2	30-11-2000
WO 0071508	A	30-11-2000	WO 0071508 A2	30-11-2000
			AU 5041300 A	12-12-2000
			AU 5283800 A	12-12-2000
			AU 5723500 A	12-12-2000
			EP 1185508 A2	13-03-2002
			EP 1183235 A2	06-03-2002
			EP 1185509 A2	13-03-2002
			WO 0071510 A2	30-11-2000
WO 0071511	A	30-11-2000	WO 0071511 A2	30-11-2000
			WO 0071508 A2	30-11-2000
			AU 5041300 A	12-12-2000
			AU 5283800 A	12-12-2000
			AU 5723500 A	12-12-2000
			EP 1185508 A2	13-03-2002
			EP 1183235 A2	06-03-2002
			EP 1185509 A2	13-03-2002
DE 2815820	A	26-10-1978	WO 0071510 A2	30-11-2000
			WO 0071511 A2	30-11-2000
			WO 0071508 A2	30-11-2000
			CH 629076 A5	15-04-1982
			CH 632131 A5	30-09-1982
			AR 231634 A1	31-01-1985
			AT 370280 B	10-03-1983
			AT 264078 A	15-08-1982
			AU 520407 B2	28-01-1982
			AU 3508478 A	18-10-1979
			BE 865979 A1	16-10-1978
			BR 7802330 A	13-02-1979
			CA 1102801 A1	09-06-1981
			CS 7802445 A2	12-09-1990
			DD 137655 A5	19-09-1979
			DE 2815820 A1	26-10-1978
			DK 164678 A	16-10-1978
			ES 468807 A1	16-12-1979
			FR 2387219 A1	10-11-1978
			GB 1593809 A	22-07-1981
			GR 73529 A1	12-03-1984
			HU 185923 B	28-03-1985
			IL 54501 A	30-09-1982
			IT 1094916 B	10-08-1985
			JP 3021545 B	22-03-1991
			JP 53130652 A	14-11-1978
			NL 7803885 A	17-10-1978
			PL 206125 A1	04-06-1979
			SE 7804244 A	16-10-1978
			TR 20413 A	10-06-1981
			US 4294606 A	13-10-1981

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2815820	A	US 4394156 A US 4208202 A ZA 7802158 A	19-07-1983 17-06-1980 28-03-1979
US 3279880	A	18-10-1966	NONE
WO 02057236	A	25-07-2002	DE 10102322 A1 WO 02057236 A1
			25-07-2002 25-07-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07798

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4725 A61K31/4412 A61K31/4439 A61K31/5377 C07D401/12
C07D417/12 C07D413/12 C07D211/76 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Seite 31, Zeile 3 -Seite 34 ---	1-22
A	WO 00 71508 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiel 41 ---	1-22
A	WO 00 71511 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Tabellen 10-16 ---	1-22
X	DE 28 15 820 A (CIBA-GEIGY A.-G., SWITZ.) 26. Oktober 1978 (1978-10-26) Seite 33 -Seite 44; Tabelle I ---	23
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in dem Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/10/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, J-C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07798

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich, unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 279 880 A (STRALEY, JAMES M. ET AL) 18. Oktober 1966 (1966-10-18) Beispiele ----	23
X	DESAUBRY, LAURENT ET AL: "Synthesis of a conformationally constrained analog of BW A78U, an anticonvulsant adenine derivative" TETRAHEDRON LETTERS (1995), 36(24), 4249-52, XP004027961 siehe Verbindung 13 Seite 4251 -----	23
E	WO 02 057236 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 25. Juli 2002 (2002-07-25) das ganze Dokument -----	1-23

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-13 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 12 in welcher Y 1,4-phenylen bedeutet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07798

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. -
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0071510	A	30-11-2000	
		AU 5041300 A	12-12-2000
		AU 5283800 A	12-12-2000
		AU 5723500 A	12-12-2000
		EP 1185508 A2	13-03-2002
		EP 1183235 A2	06-03-2002
		EP 1185509 A2	13-03-2002
		WO 0071510 A2	30-11-2000
		WO 0071511 A2	30-11-2000
		WO 0071508 A2	30-11-2000
WO 0071508	A	30-11-2000	
		AU 5041300 A	12-12-2000
		AU 5283800 A	12-12-2000
		AU 5723500 A	12-12-2000
		EP 1185508 A2	13-03-2002
		EP 1183235 A2	06-03-2002
		EP 1185509 A2	13-03-2002
		WO 0071510 A2	30-11-2000
		WO 0071511 A2	30-11-2000
		WO 0071508 A2	30-11-2000
WO 0071511	A	30-11-2000	
		AU 5041300 A	12-12-2000
		AU 5283800 A	12-12-2000
		AU 5723500 A	12-12-2000
		EP 1185508 A2	13-03-2002
		EP 1183235 A2	06-03-2002
		EP 1185509 A2	13-03-2002
		WO 0071510 A2	30-11-2000
		WO 0071511 A2	30-11-2000
		WO 0071508 A2	30-11-2000
DE 2815820	A	26-10-1978	
		CH 629076 A5	15-04-1982
		CH 632131 A5	30-09-1982
		AR 231634 A1	31-01-1985
		AT 370280 B	10-03-1983
		AT 264078 A	15-08-1982
		AU 520407 B2	28-01-1982
		AU 3508478 A	18-10-1979
		BE 865979 A1	16-10-1978
		BR 7802330 A	13-02-1979
		CA 1102801 A1	09-06-1981
		CS 7802445 A2	12-09-1990
		DD 137655 A5	19-09-1979
		DE 2815820 A1	26-10-1978
		DK 164678 A	16-10-1978
		ES 468807 A1	16-12-1979
		FR 2387219 A1	10-11-1978
		GB 1593809 A	22-07-1981
		GR 73529 A1	12-03-1984
		HU 185923 B	28-03-1985
		IL 54501 A	30-09-1982
		IT 1094916 B	10-08-1985
		JP 3021545 B	22-03-1991
		JP 53130652 A	14-11-1978
		NL 7803885 A	17-10-1978
		PL 206125 A1	04-06-1979
		SE 7804244 A	16-10-1978
		TR 20413 A	10-06-1981
		US 4294606 A	13-10-1981

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

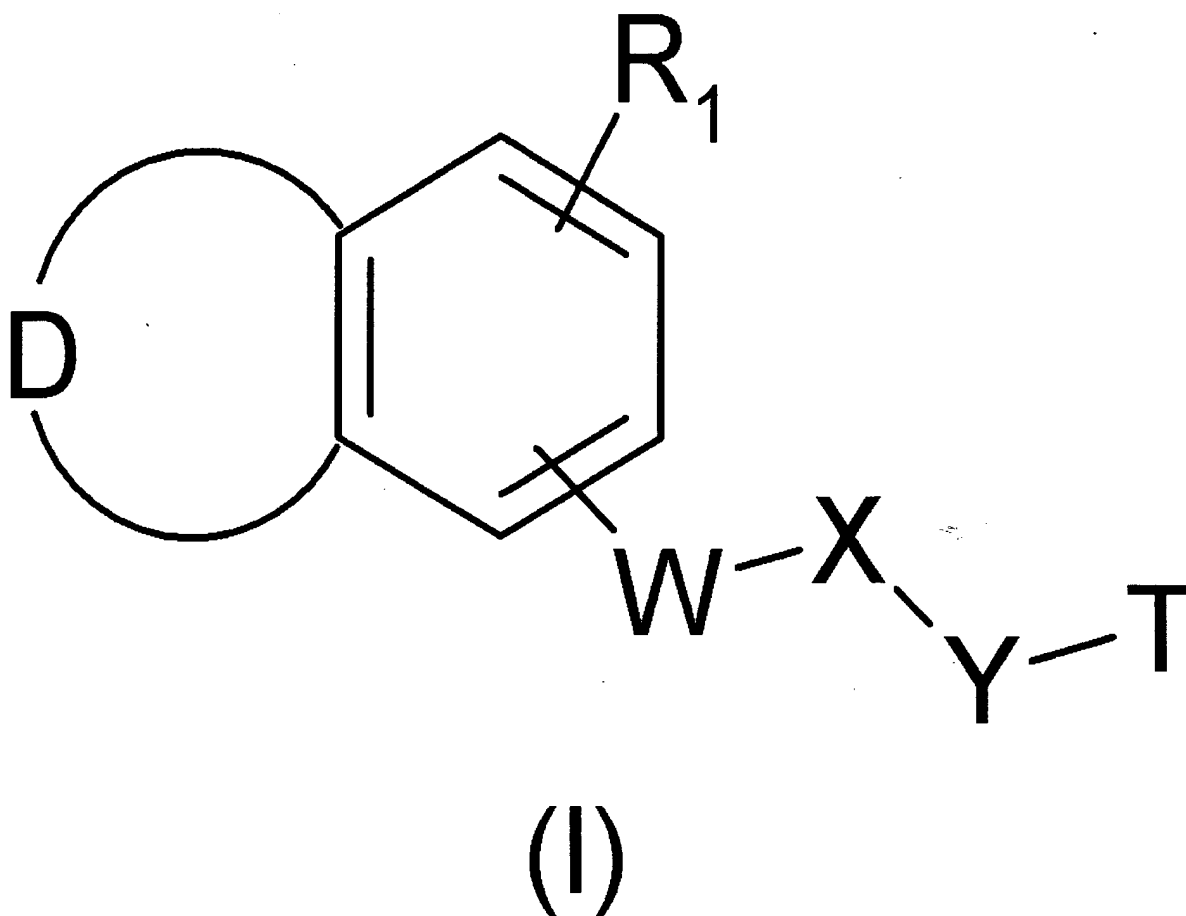
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2815820	A		US	4394156 A	19-07-1983
			US	4208202 A	17-06-1980
			ZA	7802158 A	28-03-1979
<hr/>					
US 3279880	A	18-10-1966	KEINE		
<hr/>					
WO 02057236	A	25-07-2002	DE	10102322 A1	25-07-2002
			WO	02057236 A1	25-07-2002
<hr/>					

L1 ANSWER 1 OF 2 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
 AN 2004-110571 [12] WPIX
 DNC C2004-045049
 TI New bicyclic benzene derivatives useful as factor Xa and VIIa inhibitors,
 e.g. for treating thrombosis, myocardial infarct, arteriosclerosis,
 inflammation, stroke, angina, restenosis and tumors.
 DC B02 B07 C02
 IN BARNES, C; CEZANNE, B; DORSCH, D; GLEITZ, J; MEDERSKI, W; TSAKLAKIDIS, C
 PA (MERE) MERCK PATENT GMBH; (BARN-I) BARNES C; (CEZA-I) CEZANNE B; (DORS-I)
 DORSCH D; (GLEI-I) GLEITZ J; (MEDE-I) MEDERSKI W; (TSAK-I) TSAKLAKIDIS C
 CYC 101
 PI DE 10139060 A1 20030220 (200412)* 18 C07D401-12
 WO 2003013531 A1 20030220 (200412) GE A61K031-4725 <--
 RW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU
 MC MW MZ NL OA PT SD SE SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW
 W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK
 DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR
 KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT
 RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM
 ZW
 EP 1414456 A1 20040506 (200430) GE A61K031-4725
 R: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC
 MK NL PT RO SE SI SK TR
 KR 2004020061 A 20040306 (200444) C07D401-12
 AU 2002325882 A1 20030224 (200461) A61K031-4725
 BR 2002011737 A 20040928 (200472) A61K031-4725
 US 2004235828 A1 20041125 (200478) A61K031-5415
 MX 2004001121 A1 20040601 (200504) A61K031-4412
 HU 2004001405 A2 20041228 (200506) A61K031-4725
 JP 2005501075 W 20050113 (200506) 124 C07D211-76
 CN 1538845 A 20041020 (200510) A61K031-4725
 ZA 2004001800 A 20050426 (200532) 81 A61K000-00
 ADT DE 10139060 A1 DE 2001-10139060 20010808; WO 2003013531 A1 WO 2002-EP7798
 20020712; EP 1414456 A1 EP 2002-760242 20020712, WO 2002-EP7798 20020712;
 KR 2004020061 A KR 2003-716957 20031226; AU 2002325882 A1 AU 2002-325882
 20020712; BR 2002011737 A BR 2002-11737 20020712, WO 2002-EP7798 20020712;
 US 2004235828 A1 WO 2002-EP7798 20020712, US 2004-486238 20040209; MX
 2004001121 A1 WO 2002-EP7798 20020712, MX 2004-1121 20040204; HU
 2004001405 A2 WO 2002-EP7798 20020712, HU 2004-1405 20020712; JP
 2005501075 W WO 2002-EP7798 20020712, JP 2003-518540 20020712; CN 1538845
 A CN 2002-815482 20020712; ZA 2004001800 A ZA 2004-1800 20040304
 FDT EP 1414456 A1 Based on WO 2003013531; AU 2002325882 A1 Based on WO
 2003013531; BR 2002011737 A Based on WO 2003013531; MX 2004001121 A1 Based
 on WO 2003013531; HU 2004001405 A2 Based on WO 2003013531; JP 2005501075 W
 Based on WO 2003013531
 PRAI DE 2001-10139060 20010808
 IC ICM A61K000-00; A61K031-4412; A61K031-4725; A61K031-5415; C07D211-76;
 C07D401-12
 ICS A61K031-439; A61K031-4439; A61K031-445; A61K031-451; A61K031-4525;
 A61K031-453; A61K031-454; A61K031-47; A61K031-4709; A61K031-496;
 A61K031-497; A61K031-498; A61K031-50; A61K031-501; A61K031-513;
 A61K031-517; A61K031-5377; A61K031-538; A61K031-55; A61P007-02;
 A61P009-00; A61P009-10; A61P025-06; A61P029-00; A61P035-00;
 A61P035-04; C07D403-12; C07D405-12; C07D413-12; C07D417-12;
 C07D453-06



AB DE 10139060 A UPAB: 20040218

NOVELTY - Bicyclic benzene derivatives (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Bicyclic benzene derivatives of formula (I) and their derivatives, solvates and stereoisomers are new.

D = (un)saturated 3-4C alkylene, optionally by 1-3 C atoms replaced by heteroatoms (by 1-3 N, 1-2 O and/or 1-2 S) and optionally substituted by 1-3 halo, A, (C(R)2)nQ, OR', N(R')2, NO2, CN, COOR', CON(R')2, NR'COA, NR'SO2A, COR', SO2NR' and SOmA and optionally with one CH2 group replaced by CO;

R1 = H, halo, A, OR', N(R')2, CN, COOR', CON(R')2 or (C(R)2)nQ;

R' = H, A or (C(R)2)nQ;

R = H or A;

Q = Ar, Het or cycloalkyl;

W = C(R')2, (C(R')2)2, OC(R')2 or NR'C(R')2;

X = CONR', CONR'C(R)2, C(R)2NR' or C(R)2NR'C(R)2;

Y = alkylene, cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl;

T = mono- or bicyclic heterocyclyl with 1-4 N, O and/or S atoms and substituted by 1-3 oxo groups and 0-3 halo, A, (C(R)2)nQ, OR', N(R')2, NO2, CN, COOR', CON(R')2, NR'COA, NR'SO2A, COR', SO2NR' and SOmA;

A = 1-6C alkyl in which 1-2 CH2 groups can be replaced by O, S and/or CH=CH and 1-7 H atoms can be replaced by F;

Ar = phenyl, naphthyl or biphenyl optionally substituted by 1-3 halo, A, OR', N(R')2, NO2, CN, COOR', CON(R')2, NR'COA, NR'SO2A, COR', SO2NR' and SOmA;

Het = mono- or bicyclic heterocyclyl with 1-4 N, O and/or S atoms optionally substituted by 1-3 oxo, halo, A, (C(R)2)nQ', OR', NR'2, NO2, CN, COOR', CON(R')2, NR'COA, NR'SO2A, COR', SO2NR' and SOmA;

Q' = Ar, Het' or cycloalkyl;

Het' = mono- or bicyclic heterocyclyl with 1-2 N, O and/or S atoms optionally substituted by 1-2 oxo, halo, A, OR', N(R')2, NO2, CN, COOR', CON(R')2, NR'COA, NR'SO2A, COR', SO2NR' and SOmA; and

n, m = 0-2.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

- (1) preparation of (I);
 - (2) a kit comprising a compound (I) and another drug in separate packs; and
 - (3) intermediates of formula (VI).
- R' = H or Me; and
n = 3-5.

ACTIVITY - Anticoagulant; Cardiant; Antiarteriosclerotic; Antiinflammatory; Cerebroprotective; Antianginal; Vasotropic; Cytostatic.

MECHANISM OF ACTION - Factor Xa Inhibitor; Factor VIIa Inhibitor.

In tests, 2-(1-amino-7-isoquinolinyloxy)-N-(4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl)-2-phenylacetamide (Ia) inhibited factor Xa and factor VII with IC50 values of 0.35 and 0.2 micro M, respectively.

USE - Compounds (I) are factor Xa and VIIa inhibitors useful for treating thrombosis, myocardial infarct, arteriosclerosis, inflammation, stroke, angina, restenosis, claudicatio intermittens, tumors and tumor metastasis.

Dwg.0/0

FS

CPI

FA

AB; GI; DCN

MC

CPI: B06-D01; B06-D02; B06-D03; B06-D04; B06-D05; B06-D06; B06-F01;
B06-F03; B14-C03; B14-F01D; B14-F02B; B14-F02D; B14-F04; B14-F07;
B14-H01; B14-N16; B14-S12; C06-D01; C06-D02; C06-D03; C06-D04;
C06-D05; C06-D06; C14-C03; C14-F01D; C14-F02B; C14-F02D; C14-F04;
C14-F07; C14-H01; C14-N16; C14-S12